

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-508308  
(P2025-508308A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

|            |                 |         |       |             |                   |
|------------|-----------------|---------|-------|-------------|-------------------|
| (51)国際特許分類 |                 | F I     |       | テーマコード (参考) |                   |
| A 6 1 K    | 45/00 (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | Z N A       | 2 G 0 4 5         |
| A 6 1 P    | 25/00 (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |             | 4 B 0 6 3         |
| A 6 1 P    | 25/28 (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 |             | 4 C 0 8 4         |
| A 6 1 P    | 25/16 (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |             |                   |
| A 6 1 P    | 25/08 (2006.01) | A 6 1 P | 25/08 |             |                   |
|            |                 | 審査請求    | 未請求   | 予備審査請求      | 未請求 (全35頁) 最終頁に続く |

|                   |                                                                                                                                                                   |         |                                                  |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2024-542110(P2024-542110)                                                                                                                                       | (71)出願人 | 522412493                                        |
| (86)(22)出願日       | 令和5年2月10日(2023.2.10)                                                                                                                                              |         | パートナー セラピューティクス インコーポレイテッド                       |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年7月12日(2024.7.12)                                                                                                                                              |         | アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ レキシントン、マジー ストリート 1 9  |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2023/062374                                                                                                                                                 | (74)代理人 | 110001519                                        |
| (87)国際公開番号        | WO2023/154855                                                                                                                                                     |         | 弁理士法人太陽国際特許事務所                                   |
| (87)国際公開日         | 令和5年8月17日(2023.8.17)                                                                                                                                              | (72)発明者 | ロック、エドウィン                                        |
| (31)優先権主張番号       | 63/309,220                                                                                                                                                        |         | アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州、レキシントン、マジー ストリート 1 9 |
| (32)優先日           | 令和4年2月11日(2022.2.11)                                                                                                                                              |         | パートナー セラピューティクス インコーポレイテッド 内                     |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                            | (72)発明者 | ジョシー、イラ                                          |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV) |         | アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州、レキシントン、マジー ストリート 1 9 |

最終頁に続く

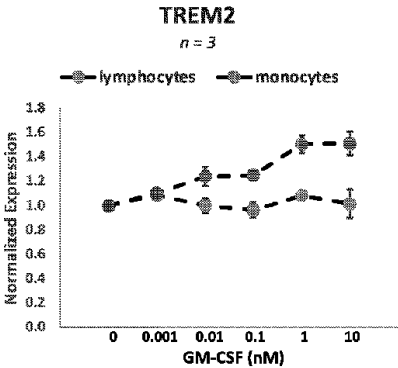
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経変性性または神経学的な疾患または障害に対する顆粒球マクロファージコロニー刺激因子ベースの治療

(57)【要約】

本発明は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子による神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療に関する。

FIG. 3A



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者由来の試料中の表面抗原分類 2 6 (C D 2 6) の存在の有無または量を決定することを含む、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 剤によって神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための前記患者の選択方法であって、治療前及び／または非疾患の状態と比較して C D 2 6 の発現及び／または活性が増加しているかまたは高い場合、前記患者が前記治療に適している、前記選択方法。

## 【請求項 2】

患者由来の試料中の、任意選択で M u s a s h i - 1 (M S I - 1) または M u s a s h i - 2 (M S I - 2) から選択される、M u s a s h i (M S I) ファミリータンパク質の存在の有無または量を決定することを含む、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 剤によって神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための前記患者の選択方法であって、治療前及び／または非疾患の状態と比較して、M S I ファミリータンパク質の 1 つである M S I - 1 または M S I - 2 の発現及び／または活性が増加しているかまたは高い場合、前記患者が前記治療に適している、前記選択方法。

10

## 【請求項 3】

患者由来の試料中の T r i g g e r i n g   r e c e p t o r   e x p r e s s e d   o n   m y e l o i d   c e l l s   2 (T R E M 2) の存在の有無または量を決定することを含む、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 剤によって神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための前記患者の選択方法であって、治療前及び／または非疾患の状態と比較して T R E M 2 の発現及び／または活性が低下しているかまたは低い場合、前記患者が前記治療に適している、前記選択方法。

20

## 【請求項 4】

患者由来の試料中のインターフェロン調節因子 4 (I R F 4) の存在の有無または量を決定することを含む、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 剤によって神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための前記患者の選択方法であって、治療前及び／または非疾患の状態と比較して I R F 4 の発現及び／または活性が低下しているかまたは低い場合、前記患者が前記治療に適している、前記選択方法。

30

## 【請求項 5】

神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための有効量の薬剤（複数可）または治療剤を投与することを含む、前記患者を追加の薬剤（複数可）で治療する、請求項 1 ～ 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

(a) 薬剤による神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療を受けているか、または受けたことがあり、前記薬剤による神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療に対して、不成功、不耐性、抵抗性、または難治性である患者を識別し、

(b) 前記患者由来の試料中の C D 2 6、1 つ以上の M S I ファミリータンパク質、T R E M 2、及び／または I R F 4 の有無または量を決定し、

40

(c) 有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 剤を、

(i) 治療前及び／または非疾患の状態と比較して C D 2 6 及び／または M S I ファミリータンパク質の発現及び／または活性が増加しているかまたは高く、及び／または

(i i) 治療前及び／または非疾患の状態と比較して T R E M 2 及び／または I R F 4 の発現及び／または活性が低下しているかまたは低い患者に投与すること

を含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法または予防方法。

## 【請求項 7】

前記神経変性性または神経学的な疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺 (P S P)、多系統萎縮症 (M S A)、レビー小体型認知症、パーキンソン病性認知症てんかん、脳卒中、ハンチントン舞踏病またはハンチントン病 (H D

50

）、脳低酸素症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、血管新生緑内障、視神経症、脊髄性筋萎縮症（SMA）、脊髄小脳失調症（SCA）、及び末梢神経障害から選択される、請求項1～6に記載の方法。

【請求項8】

前記患者が、神経系の慢性進行性障害に罹患している、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記患者が、酸化ストレス、神経突起の完全性の喪失、アポトーシス、ニューロンの喪失及び／または炎症反応、認知障害、認知機能の低下、行動及び性格の変化、振戦、運動緩慢、硬直、姿勢及びバランスの障害、自動運動の喪失、運動協調の低下、発話の変化、羞明、眼筋の制御困難、眼球運動の遅延、嚥下障害、眼瞼痙攣、起立性低血圧による失神またはふらつき、めまい、膀胱制御障害、明確な視覚幻覚及び妄想、記憶、集中力及び判断力の変化、記憶喪失、うつ病、易刺激性、不安、急速眼球運動（REM）睡眠障害、てんかん発作、感覚異常、しびれまたはうずき、痙攣、咀嚼または嚥下の困難、筋肉の痙攣及び四肢の衰弱、及び／または手足のチクチク感やうずき感のうちの1つ以上を有することを特徴とする、請求項1～8に記載の方法。

【請求項10】

CD26、1つ以上のMSIファミリータンパク質、TREM2、及び／またはIRF4の存在の有無または量を、タンパク質及び／または核酸を検出することによって決定する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

CD26、1つ以上のMSIファミリータンパク質、TREM2、及び／またはIRF4の存在の有無または量を、ELISA、免疫組織化学染色、ウエスタンブロッティング、細胞内ウエスタン、免疫蛍光染色、または蛍光標識細胞分取（FACS）によって決定する、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記試料が、血液、皮膚試料もしくは組織試料、血漿、血清、膿、尿、汗、涙、粘液、痰、唾液、脳脊髄液（CSF）、及び／または他の体液を含む生体試料である、請求項1～11に記載の方法。

【請求項13】

前記方法が、前記患者における神経変性性または神経学的な疾患または障害を、予防、治療、及び／またはその進行及び／または発症を緩和する、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記組成物が、疾患修飾応答を引き起こす、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記組成物が、認知機能の低下の一時的または永続的な遅延を引き起こす、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記組成物が、前記神経変性性または神経学的な疾患または障害の症状の改善を引き起こす、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記組成物が、前記神経変性性または神経学的な疾患または障害の発症及び／または発生を遅延させる、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

前記方法が、中枢神経系（CNS）内の慢性炎症を逆転させるかまたは予防する、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記方法が、内在性または外来性のCNS免疫細胞の機能不全を低減または緩和する、

請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記方法が、CNS 星状細胞及び単核食細胞の活性化を低減または緩和する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記単核食細胞が、血管周囲マクロファージ及びミクログリア細胞を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記方法が、アストログリア症を低減または緩和または逆転させる、請求項 18～21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記方法が、前記 CNS 内のグルタミン-グルタミン酸バランスを調節または維持またはサポートする、請求項 18～22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記方法が、慢性ミクログリア細胞の活性化を低減、緩和、または逆転させる、請求項 18～23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記方法が、軸索損傷を低減または逆転させる、請求項 18～24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記方法が、1つ以上の炎症性サイトカイン及び／またはタンパク質の過剰な産生及び／またはシグナル伝達を低減または予防する、請求項 18～25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記方法が、アミロイド病変を低減または予防する、請求項 1～26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記方法が、タウパシーを低減または予防する、請求項 1～26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記方法が、CD26 及び／または1つ以上のMSIファミリータンパク質の発現及び／または活性を低下させる、請求項 1～28 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 30】

前記方法が、TREM2 及び／またはIRF4 の発現及び／または活性の増加を引き起こす、請求項 1～28 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 31】

前記GM-CSF が、配列番号1、またはそれに対して約90%、約93%、約95%、約97%、または約98%の同一性のバリエーションのアミノ酸配列を有する、請求項 1～30 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 32】

前記GM-CSF が、配列番号2、配列番号3、及び配列番号4のうちの1つ、またはそれに対して約90%、約93%、約95%、約97%、または約98%の同一性のバリエーションのアミノ酸配列を有する、請求項 1～30 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 33】

前記GM-CSF が、モルグラモスチム、サルグラモスチム、及びレグラモスチムのうちの1つである、請求項 1～32 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 34】

前記GM-CSF がサルグラモスチムである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記GM-CSF を、約125 µg、約150 µg、または約200 µg、または約250 µg、または約300 µg、または約350 µg の総用量で投与する、請求項 1～34 のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 36】

前記GM-CSF を、約250 µg の総用量で投与する、請求項 35 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 37】

前記 GM-CSF を、月 1 回、または月 2 回、または週 1 回、または週 2 回、または 1 日 1 回、または 1 日 2 回の投与スケジュールで投与する、請求項 35 または 36 のいずれか 1 項に記載の方法。ある実施形態では、GM-CSF を毎週投与する。

## 【請求項 38】

前記 GM-CSF がサルグラモスチムであり、約 125  $\mu$ g の用量で週 1 回投与する、請求項 37 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記 GM-CSF を、静脈内経路で投与する、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【請求項 40】

前記方法が、レボドパなどのドーパミン前駆体、ドネペジル (ARICEPT)、リバスチグミン (EXELON)、ガランタミン (RAZADYNE) などのコリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンドーパミン拮抗薬 (SDA)、多作用性受容体標的抗精神病薬 (MARTA)、及び D<sub>2</sub> 部分作動薬 (例えば、ABILIFY / アリピプラゾール) を含む非定型抗精神病薬 / 第 2 世代抗精神病薬、NMDA 受容体拮抗薬メマンチン、リルゾール (RILUTEK)、NSAID (非ステロイド性抗炎症薬)、カフェイン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬及び CERE-120 (アデノ随伴ウイルス血清型 2-ニューロツリン)、脳深部刺激、TNF- $\alpha$  拮抗薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、IFN- $\gamma$  阻害剤、TGF- $\beta$  調節剤、IL-33 阻害剤、IL-18 阻害剤、VEGF 阻害剤、IL-1 阻害剤、病理学的  $\beta$  アミロイド (A $\beta$ ) プラークの阻害剤、例えば、アデュカヌマブ (ADUHELM) などの A $\beta$  標的モノクローナル抗体、メタセタモール及びアスピリンなどの NSAID、リナグリプチンなどの抗糖尿病薬、リラグルチドなどのタウ活性化抑制剤、A $\beta$  プラーク形成及びタウタンパク質リン酸化を標的とする miRNA、ginkgo biloba 及び salvia miltiorrhiza などの  $\alpha$  セクレターゼ増強剤、黄連及び遠志などの  $\beta$  セクレターゼ阻害剤から選択される 1 つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## 【請求項 41】

(a) 神経変性性または神経学的な疾患または障害を有し、かつ、  
(i) 非疾患状態と比較して CD26 の発現及び / または活性が増加していること  
(ii) 非疾患状態と比較して 1 つ以上の MSI ファミリータンパク質の発現及び / または活性が増加していること  
(iii) 非疾患状態と比較して TREM2 の発現及び / または活性が低下していること  
(iv) 非疾患状態と比較して IRF4 の発現及び / または活性が低下していることのうちの 1 つ以上を有する患者を選択し、  
(b) GM-CSF を含む有効量の組成物を前記患者に投与すること  
を含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法。

30

## 【請求項 42】

前記方法が、前記治療過程に、CD26 の発現及び / または活性をモニタリングするステップをさらに含む、請求項 41 に記載の方法。

40

## 【請求項 43】

CD26 の発現及び / または活性の増加が、GM-CSF の投与継続を指示する、請求項 42 に記載の方法。

## 【請求項 44】

CD26 の発現及び / または活性の低下が、GM-CSF の投与中止を指示する、請求項 43 に記載の方法。

## 【請求項 45】

前記方法が、前記治療過程に、Musashi-1 及び / または Musashi-2

50

を含む1つ以上のM u s a s h i ( M S I ) ファミリータンパク質の発現及び／または活性をモニタリングするステップをさらに含む、請求項41に記載の方法。

【請求項46】

1つ以上のM S I ファミリータンパク質の発現及び／または活性の増加が、G M - C S F の投与継続を指示する、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

1つ以上のM S I ファミリータンパク質の発現及び／または活性の低下が、G M - C S F の投与中止を指示する、請求項45に記載の方法。

【請求項48】

前記方法が、前記治療過程に、T R E M 2 の発現及び／または活性をモニタリングするステップをさらに含む、請求項41に記載の方法。

【請求項49】

T R E M 2 の発現及び／または活性の低下が、G M - C S F の投与継続を指示する、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

T R E M 2 の発現及び／または活性の増加が、G M - C S F の投与中止を指示する、請求項48に記載の方法。

【請求項51】

前記方法が、前記治療過程に、I R F 4 の発現及び／または活性をモニタリングするステップをさらに含む、請求項41に記載の方法。

【請求項52】

I R F 4 の発現及び／または活性の低下が、G M - C S F の継続投与を指示する、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

I R F 4 の発現及び／または活性の増加が、G M - C S F の投与中止を指示する、請求項51に記載の方法。

【請求項54】

患者に投与するG M - C S F の用量が、C D 2 6 及び／または1つ以上のM S I ファミリータンパク質及び／またはT R E M 2 及び／またはI R F 4 の発現及び／または活性に依存する、請求項41～53に記載の方法。

【請求項55】

C D 2 6 、M S I ファミリータンパク質、T R E M 2 、及び／またはI R F 4 のレベルを、前記患者由来の生体試料中で分析する、請求項41～54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

前記生体試料が、血液、組織試料、血漿、血清、膿、尿、汗、涙、粘液、痰、唾液、脳脊髄液 ( C S F ) 、及び／または他の体液を含む、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

前記神経変性性または神経学的な疾患または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺 ( P S P ) 、多系統萎縮症 ( M S A ) 、レビー小体型認知症、パーキンソン病性認知症、てんかん、脳卒中、ハンチントン舞踏病またはハンチントン病 ( H D ) 、脳低酸素症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) 、血管新生緑内障、視神経症、脊髄性筋萎縮症 ( S M A ) 、脊髄小脳失調症 ( S C A ) 、及び末梢神経障害のうちの1つ以上である、請求項41～56のいずれか1項に記載の方法。

【請求項58】

前記患者が、アルツハイマー病またはパーキンソン病に罹患している、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記患者が、酸化ストレス、神経突起の完全性の喪失、アポトーシス、ニューロンの喪失及び／または炎症反応、認知障害、認知機能の低下、行動及び性格の変化、振戦、運動

10

20

30

40

50

緩慢、硬直、姿勢及びバランスの障害、自動運動の喪失、運動協調の低下、発話の変化、羞明、眼筋の制御困難、眼球運動の遅延、嚥下障害、眼瞼痙攣、起立性低血圧による失神またはふらつき、めまい、膀胱制御障害、明確な視覚幻覚及び妄想、記憶、集中力及び判断力の変化、記憶喪失、うつ病、易刺激性、不安、急速眼球運動（REM）睡眠障害、てんかん発作、感覚異常、しびれまたはうずき、痙攣、咀嚼または嚥下の困難、筋肉の痙攣及び四肢の衰弱、及び／または手足のチクチク感やうずき感を有することを特徴とする、請求項41～58のいずれか1項に記載の方法。

【請求項60】

前記方法が、神経変性性または神経学的な疾患または障害を予防、治療、及び／またはその進行及び／または発症を緩和する、請求項41～59のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項61】

前記方法が、前記患者における前記神経変性性または神経学的な疾患または障害を改善する、請求項41～60のいずれか1項に記載の方法。

【請求項62】

前記方法が、1つ以上のサイトカイン及び／またはタンパク質の発現を調節する、請求項41～61のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

前記サイトカイン及び／またはタンパク質が、IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-33、IFN- $\gamma$ 、IP-10、M-CSF、TGF- $\beta$ 、VEGF、及びTNF $\alpha$ のうちの1つ以上である、請求項62に記載の方法。

20

【請求項64】

前記方法が、前記患者における神経変性性または神経学的な疾患または障害の後遺症を治療前と比較して軽減させる、請求項41～63のいずれか1項に記載の方法。

【請求項65】

前記GM-CSFが、配列番号1、またはそれに対して約90%、約93%、約95%、約97%、または約98%の同一性のバリエーションのアミノ酸配列を有する、請求項41～64のいずれか1項に記載の方法。

【請求項66】

前記GM-CSFが、配列番号2、配列番号3、及び配列番号4のうちの1つ、またはそれに対して約90%、約93%、約95%、約97%、または約98%の同一性のバリエーションのアミノ酸配列を有する、請求項41～65のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項67】

前記GM-CSFが、モルグラモスチム、サルグラモスチム、及びレグラモスチムのうちの1つである、請求項41～66のいずれか1項に記載の方法。

【請求項68】

前記GM-CSFがサルグラモスチムである、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

前記GM-CSFを、約125  $\mu$ g、約150  $\mu$ g、または約200  $\mu$ g、または約250  $\mu$ g、または約300  $\mu$ g、または約350  $\mu$ gの総用量で投与する、請求項41～68のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項70】

前記GM-CSFを、約250  $\mu$ gの総用量で投与する、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記GM-CSFを、約125  $\mu$ g、約150  $\mu$ g、または約200  $\mu$ g、または約250  $\mu$ g、または約300  $\mu$ g、または約350  $\mu$ gの用量で投与する、請求項41～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項72】

前記GM-CSFを、月1回、または月2回、または週1回、または週2回、または1日1回、または1日2回の投与スケジュールで投与する、請求項41～71のいずれか1項に記載の方法。ある実施形態では、GM-CSFを毎週投与する。

50

## 【請求項 7 3】

前記 G M - C S F がサルグラモスチムであり、約 1 2 5  $\mu$  g の用量で週 1 回投与する、請求項 7 2 に記載の方法。

## 【請求項 7 4】

前記 G M - C S F を、静脈内経路で投与する、請求項 6 5 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7 5】

前記方法が、レボドパなどのドーパミン前駆体、ドネペジル (A R I C E P T)、リバスチグミン (E X E L O N)、ガランタミン (R A Z A D Y N E) などのコリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンドーパミン拮抗薬 (S D A)、多作用性受容体標的抗精神病薬 (M A R T A)、及び D<sub>2</sub> 部分作動薬 (例えば、A B I L I F Y / アリピプラゾール) を含む非定型抗精神病薬 / 第 2 世代抗精神病薬、N M D A 受容体拮抗薬メマンチン、リルゾール (R I L U T E K)、N S A I D (非ステロイド性抗炎症薬)、カフェイン A 2 A 受容体拮抗薬及び C E R E - 1 2 0 (アデノ随伴ウイルス血清型 2 - ニュールツリン)、脳深部刺激、T N F -  $\alpha$  拮抗薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、I F N -  $\gamma$  阻害剤、T G F -  $\beta$  調節剤、I L - 3 3 阻害剤、I L - 1 8 阻害剤、V E G F 阻害剤、I L - 1 阻害剤、病理学的  $\beta$  アミロイド (A  $\beta$ ) プラークの阻害剤、例えば、アデュカヌマブ (A D U H E L M) などの A  $\beta$  標的モノクローナル抗体、メタセタモール及びアスピリンなどの N S A I D、リナグリプチンなどの抗糖尿病薬、リラグルチドなどのタウ活性化抑制剤、A  $\beta$  プラーク形成及びタウタンパク質リン酸化を標的とする m i R N A、g i n k g o b i l o b a 及び s a l v i a m i l t i o r r h i z a などの  $\alpha$  セクレターゼ増強剤、黄連及び遠志などの  $\beta$  セクレターゼ阻害剤から選択される 1 つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 4 1 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本開示は、部分的には、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療及び / または緩和、ならびに診断、予後、及び患者選択方法に関する。

## 【0 0 0 2】

## 関連出願への相互参照

本出願は、2 0 2 2 年 2 月 1 1 日に提出された米国仮特許出願第 6 3 / 3 0 9 , 2 2 0 号の利益を主張するものであり、その全内容は、その全体が参照により本明細書に援用される。

## 【0 0 0 3】

## 電子的に提出されたテキストファイルの説明

本出願は、特許センターを介して電子的に提出された X M L 形式の配列表を含む。2 0 2 3 年 2 月 9 日に作成された X M L コピーの内容は、「P N R - 0 0 8 P C 1 2 7 1 1 4 - 5 0 0 8 . x m l」という名称であり、サイズは 8 , 1 9 2 バイトである。この配列表は、その全体が参照により本明細書に援用される。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 4】

神経変性性または神経学的な疾患または障害は、世界中で死亡及び障害 (障害調整生存年数 (D A L Y ; 損失生存年数 [Y L L] と障害生存年数 [Y L D] の合計) を含む) の主要な原因としてますます認識されている。世界的に、2 0 1 6 年には、神経疾患が D A L Y の主要な原因 (約 2 億 7 , 6 0 0 万) であり、死因の第 2 位 (約 9 0 0 万) であった。すべての神経疾患を合わせた死亡数と D A L Y の絶対数は、1 9 9 0 年から 2 0 1 6 年の間に増加 (死亡数は 3 9 %、D A L Y は 1 5 %) したが、年齢標準化率は減少 (死亡数は 2 8 %、D A L Y は 2 7 %) した。死亡及び D A L Y の割合と絶対数が減少した神経疾患は、破傷風、髄膜炎、及び脳炎のみであった。神経学的 D A L Y の 4 大原因は、脳卒中

(42.2%)、片頭痛(16.3%)、アルツハイマー病及び他の認知症(10.4%)、ならびに髄膜炎(7.9%)であった。これらの神経障害として、破傷風、髄膜炎、脳炎、脳卒中、脳癌及び他のCNS癌、外傷性脳損傷、脊髄損傷、アルツハイマー病(AD)及び他の認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病(PD)、典型的な神経炎症性疾患である多発性硬化症(MS)、ハンチントン病(HD)またはハンチントン舞蹈病、運動ニューロン疾患、特発性てんかん、片頭痛、緊張型頭痛、ならびに他のあまり一般的ではない神経障害の残余カテゴリが挙げられるが、これらに限定されない。Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD). Lancet Neurol 2019; 18: 459-80を参照のこと。

10

【0005】

神経変性性または神経学的な疾患または障害は、その臨床症状によって大まかに分類することができ、錐体外路及び錐体路運動障害、認知障害または行動障害が最も一般的である。純粋な症候群の患者はほとんどおらず、ほとんどの患者は混合臨床症状を呈する。神経変性性または神経学的な疾患または障害は、一般には、特定のタンパク質の蓄積及び解剖学的脆弱性によって定義されるが、これらの神経変性性または神経学的な疾患または障害は、タンパク質毒性ストレスならびにそれに伴うユビキチン-プロテアソーム系及びオートファゴソーム/リソソーム系の異常、酸化ストレス、プログラム細胞死、ならびに神経炎症など、進行性神経機能障害及び神経細胞死に関連する多くの基本的プロセスを共有している。Dugger BN and Dickson DW. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017. 9(7): a028035を参照のこと。

20

【0006】

炎症がCNSの神経変性性または神経学的な疾患または障害において重要な役割を果たし得るという認識が高まっている。適応免疫応答と自然免疫応答は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の様々な段階で観察されている。これらの異なる免疫応答は、疾患プロセスを促進するだけでなく、治療標的として機能し得る。疾患の原因と進行に役割を果たす特定の炎症メカニズムの進行中の研究により、炎症によって引き起こされる神経変性、これらの疾患の出現の理解、及びそれらを治療するための治療法についての教訓が明らかになった。MSで成功したより多くの免疫治療戦略が、現在、他の神経変性性または神経学的な疾患または障害に適用されつつある。一部のアプローチがCNS免疫機構を抑制する一方、他のアプローチは免疫系を利用して有害な産物や細胞を除去する。Mamun AA and Liu F. Neurol Neurother. 2017. 2(1); Chitnas T and Weiner HL. J Clin Invest. 2017. 127(10): 3577-3587を参照のこと。CNSにおける免疫応答のすべてが有害というわけではなく、多くの場合、それらは実際には、修復及び再生を支援する。例えば、ミクログリアはミエリン損傷後に残骸を除去するが、これが阻害されると、再生の遅延が生じる。免疫活性化も、神経向性ウイルス感染を制限し、虚血後に壊死細胞を除去するために重要である。したがって、ミクログリアは、損傷の誘導因子として、また脳の恒常性の守護因子として、神経変性において二重の役割を果たすことができる。ミクログリアに加えて、T細胞も神経変性性または神経学的な疾患または障害の回復を支援することができるが、T細胞のこの有益な役割の正確なメカニズムは明らかではない。細胞レベルと分子レベルの両方での神経免疫相互作用の詳細な研究により、複雑な相互作用が明らかになっており、免疫細胞が神経毒性分子と神経保護分子の両方を分泌できることが示されている。したがって、神経疾患における免疫応答の調節には治療上の価値がある。Neumann H et al. Brain. 2009. 132: 288-95; Schwartz M et al. Neuroscience. 2009. 158: 1133-42; Amor S et al. Immunology. 2010. 129(2): 154-69を参照のこと。

30

40

【0007】

50

治療応答は、異質な臨床的及び分子的表現型に基づいて様々に異なり得るため、バイオマーカーの開発及び検証を含む個別化医療または精密医療アプローチへの移行は、多くの神経変性性または神経学的な疾患または障害の管理を向上させると考えられてきた。分子免疫学の大幅な進歩と、トランスレーショナルリサーチ及び個別化医療がますます重点化されることにより、近年、免疫バイオマーカーの分野が急速に拡大した。そのようなバイオマーカーは、正常プロセスと病原性プロセスの客観的尺度、または治療発明に対する薬理学的応答の指標として使用され得る。Biomarkers Definitions Working Group. Clin Pharmacol Ther. 2001. 69 (3) : 89-95; Willis JCD and Lord GM. Nat Rev Immunol. 2015. 15 : 323-329; Renert-Yuval Y et al. J Allergy Clin Immunol. 2021. 147 (4) : 1174-1190を参照のこと。

10

【0008】

表面抗原分類26 (CD26) は、110 kDの細胞表面糖タンパク質であり、既知のT細胞活性化分子である。CD26は、細胞外ドメインにおいて、既知のジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 活性を有する。このエクト酵素は、最後から2番目の位置にL-プロリンまたはL-アラニンのいずれかを有するポリペプチドからアミノ末端ジペプチドを切断することができる。ヒトT細胞では、CD26の発現は胸腺分化の後期に現れ、CD4+ヘルパー/メモリー集団に優先的に制限され、CD26は、強力な共刺激性T細胞活性化シグナルを伝達することができる。CD26は、肝臓、腎臓、及び腸を含む様々な組織の上皮細胞にも存在する。ヒトCD4+リンパ球のサブセットを詳細に分析すると、CD26は、CD4メモリー/ヘルパー (CD45RO+CD29+) 集団でのみ発現するため、他のほとんどの補助分子よりも限定されているようである。このユニークなヒトCD4細胞集団は、抗原をリコールし、免疫グロブリンG (IgG) 合成を誘導し、MHC制限細胞傷害性T細胞を活性化できる唯一の集団である。関節リウマチ (RA) などの炎症性疾患では、炎症部位のT細胞は、その表面にCD26分子を強く発現する。Morimoto C and Schlossman SF. Immunol Rev. 1998. 161 : 55-70を参照のこと。

20

【0009】

Musashi (MSI) タンパク質は、種を超えて進化的に保存されているRNA結合タンパク質 (RBP) のファミリーである。哺乳動物では、このファミリーの2つのメンバーであるMusashi1 (MSI1) とMusashi2 (MSI2) が、CNS幹細胞を含む神経前駆細胞で強く共発現している。MSI1とMSI2は、2つのRNP型RNA認識モチーフ (RRM) を特徴とするRNA結合タンパク質であり、それらの一次構造とそれらの*in vitro*でのRNA結合特異性の両方において、互いに顕著な類似性を示している。哺乳動物では、MSI1とMSI2の発現は発生的に調節されている。MSI1とMSI2は両方とも、主に増殖中の胚性多能性神経前駆細胞、ならびに出生後及び成体のCNS幹細胞の供給源であると考えられる細胞集団において共発現している。大脳皮質では、一部のGABA作動性介在ニューロンを除き、新規生成された有糸分裂後ニューロンにおいてMSI1とMSI2の発現が急速に下方制御される。MSIファミリーメンバーの分子機能は不明のままであるが、その発現特性からは、それらが転写後遺伝子調節を介してCNS幹細胞の発生と維持に同様の役割を果たし得ることが示唆される。哺乳動物のMSI1は、胎児及び成体のNSCと成熟ニューロンにおいて発現する。MSI2のCNS発現パターンは、神経幹/前駆細胞で高発現するという点でMSI1に類似しており、MSI1とMSI2は、相互に重複する役割を果たしていると仮定されているが、まだ解明されていない。それにもかかわらず、MSI2は、CNSニューロンのサブセット、特にGABA作動性ニューロンで継続的に発現している。アルツハイマー病 (AD) では、タウとRNA結合タンパク質 (RBP) であるMusashi (MSI) のオリゴマー集合体が報告されている。MSI1タンパク質は、AD及びピック病 (PID) においてタウ封入体含有ニューロンに存在することが確認されている。さらに、これ

30

40

50

ら2つのRBPは、*ex vivo*でヒトAD脳内に可溶性の凝集体、すなわちオリゴマー形態で存在することが示されている。これらのオリゴマーは、オリゴマー型タウと共存することができる成熟ニューロンにおいて検出されている。Sakakibara S et al. *Dev. Biol.* 1996. 176:230-242; Sakakibara S and Okano H. *J Neurosci.* 1997. 17:8300-8312; Sakakibara S et al. *J Neurosci.* 2001. 21:8091-8107; Keyoung HM et al. *Nat. Biotechnol.* 2001. 19:843-850; Okano H et al. *J Cell Sci.* 2002, 115:1355-1359; Sakakibara S et al. *PNAS.* 2002. 99(23):15194-15199; Lovell MA, and Markesbery WR. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005. 64:675-680; Sengupta U et al. *Acta Neuropathol Commun.* 2018. 6(1):113; Montalbano M et al. *Nat Commun.* 2020. 11(1):4305を参照のこと。

10

#### 【0010】

Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) は、細胞表面膜貫通型糖タンパク質のTREMファミリーに属し、V免疫グロブリン細胞外ドメイン及び細胞質尾部を有する。TREM2遺伝子は、樹状細胞、顆粒球、ならびに破骨細胞、Kupffer細胞、及び肺泡マクロファージなどの組織特異的マクロファージを含む、骨髄細胞の亜群において発現する。脳では、TREM2はミクログリアによってのみ発現する。TREM2の発現は、中枢神経系(CNS)の特定の領域によって様々に異なり、海馬、脊髄、及び白質においてより高い発現を示す。抗炎症分子の発現は、TREM2発現を増強することが示されており、一方、TNF $\alpha$ 、IL1 $\beta$ 、またはリポ多糖(LPS)などの炎症誘発性分子の発現は、*in vitro*でTREM2発現を減少させることが示されている。TREM2の発現は、パーキンソン病(PD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脳卒中、外傷性脳損傷、及びADなどの病態において上方制御される。ADでは、TREM2の発現増加が患者、ならびにアミロイド及びタウ病理のマウスモデルにおいて確認されており、アミロイドプラークへのミクログリアの動員に関連しているようである。さらに、マウスとヒトの両方で、加齢に伴うTREM2発現の増加が示されている。Gratuzze M et al. *Mol Neurodegener.* 2018. 13(1):66; Carmona S et al. *Lancet Neurol.* 2018. 17(8):721-730を参照のこと。

20

30

#### 【0011】

インターフェロン調節因子4 (IRF4) は、9種のIRFファミリーメンバーのうちの1種である。すべてのIRFタンパク質は、N末端DBDを含む類似の構造を共有し、IRF1及びIRF2を除き、他のファミリーメンバー、またはETS因子及びAP1(活性化タンパク質1)ファミリーメンバーを含む他の転写因子との相互作用を担うC末端IRF関連ドメイン(IAD)を有する。IRF4は、B細胞分化及びT細胞分化、ならびに細胞代謝の多くの態様の重要な調節因子である。樹状細胞では、Irf4は、CD4<sup>+</sup>サブセットにおいて、及び一部のpDCにおいて高度に発現している。この発現パターンに沿って、組織常在型CD4<sup>+</sup>DC及び半数近くのpDC集団は、Irf4<sup>-/-</sup>マウスの脾臓に存在しない。IRF-4は、ミクログリア/マクロファージの活性化と炎症反応の調節に重要な造血転写因子である。炎症に対するIRF4シグナル伝達の効果は多面的であり、免疫細胞の種類や、炎症誘発性サイトカインと抗炎症性サイトカインの両方によって制御される病理学的微小環境によって様々に異なる。機構的には、IRF4は典型的な「コンテキスト依存型」転写因子であり、食細胞、T細胞亜型、及び神経細胞を含む、様々な細胞型におけるそれらの活性化に応じて、様々に異なる方法で別個のグループの炎症メディエーターを制御する。Seillet C and Belz GT *Adv*

40

50

ances in Immunology. 2013. V120:185-210; Mamun AA and Liu F. Neurol Neurother. 2017. 2 (1) を参照のこと。

【0012】

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は、造血細胞の産生、遊走、増殖、分化、及び機能を制御する血液成長因子である。これは、顆粒球及びマクロファージへの骨髄前駆細胞の増殖及び分化を *in vitro* で誘導することができる因子として初めて同定された。炎症刺激に反応して、GM-CSF は、Tリンパ球、マクロファージ、線維芽細胞、及び内皮細胞を含む様々な細胞型によって放出される。次いで、GM-CSF は、好中球、好酸球、及びマクロファージの産生及び生存を活性化し、増強する。天然の GM-CSF は通常、作用部位の近くで産生され、そこで造血前駆細胞の *in vitro* 増殖、分化、及び生存を調節するが、循環血液中にはピコモル濃度 ( $10^{-10} \sim 10^{-12}$  M) しか存在しない。いくつかの研究により、GM-CSF が、骨髄細胞に対する作用において様々な組織にわたって幅広い機能を有することが示されており、GM-CSF の欠失／枯渇アプローチにより、いくつかの炎症性疾患及び自己免疫疾患の重要な治療標的となり得ることが示されている。A Metcalf D. Immunol Cell Biology. 1987, 65:35-43; Gasson JC. Blood. 1991, 77:1131-1145; Shannon MF et al. Crit Rev Immunol. 1997, 17:301-323; Alexander WS. Int Rev Immunol. 1998, 16:651-682; Barreda DR et al. Dev Comp Immunol. 2004, 28:509-554; Lee KMC et al. Immunotargets Ther. 2020. 9:225-240 を参照のこと。

【0013】

組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (rhGM-CSF) は、化学療法との併用による好中球減少症、血液疾患、及び白血病のような悪性腫瘍の治療剤として FDA により承認されている。臨床では、化学療法後の好中球減少症及び再生不良性貧血の治療に使用される GM-CSF は、骨髄移植に伴う感染リスクを大幅に低減する。骨髄性白血病治療及びワクチンアジュバントとしてのその有用性も十分に確立されている。Dorr RT. Clin Therapeutics. 1993. 15 (1):19-29; Armitage JO. Blood 1998, 92:4491-4508; Kovacic JC et al. J Mol Cell Cardiol. 2007, 42:19-33; Jacobs PP et al. Microbial Cell Factories 2010, 9:93 を参照のこと。

【0014】

特定のバイオマーカーの同定は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の診断、予後、またはセラノースに使用することができる。それらはまた、単独療法だけでは応答せず、併用療法から恩恵を得る可能性のある神経変性性または神経学的な疾患または障害及び病気を識別することにも使用することができる。そのような併用療法により、治療に応答する患者の割合を増加させることができる。したがって、神経変性性または神経学的な疾患または障害の新しいより効果的なバイオマーカー及び併用療法が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【0015】

したがって、一態様では、本開示は、GM-CSF を含む有効量の組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、その場合、患者は、表面抗原分類 26 (CD26) の発現及び／または活性が増加しているかまたは高いことを特徴とする。

【0016】

一態様では、本開示は、GM-CSF を含む有効量の組成物を、それを必要とする患者

10

20

30

40

50

に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、その場合、患者は、MSIファミリータンパク質であるMSI-1またはMSI-2の1つ以上の発現及び／または活性が増加しているかまたは高いことを特徴とする。

【0017】

一態様では、本開示は、GM-CSFを含む有効量の組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、その場合、患者は、TREM2の発現及び／または活性が減少しているかまたは低いことを特徴とする。

【0018】

一態様では、本開示は、GM-CSFを含む有効量の組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、その場合、患者は、IRF-4の発現及び／または活性が減少しているかまたは低いことを特徴とする。

【0019】

一態様では、本開示は、(a) 神経変性性または神経学的な疾患または障害のための薬剤による治療を受けているか、または受けたことがあり、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に対して、不成功、不耐性、抵抗性、または難治性として表現される患者を識別し、(b) 患者由来の試料中のCD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質及び／またはTREM2及び／またはIRF-4の有無または量を決定し、(c) (i) 治療前及び／または非疾患状態と比較して、CD26及び／またはMSIファミリータンパク質の発現及び／または活性が増加しているかまたは高いこと、及び／または(ii) 治療前及び／または非疾患状態と比較して、TREM2及び／またはIRF4の発現及び／または活性が減少しているかまたは低いことを示している患者に、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)剤を投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関する。

【0020】

一態様では、本開示は、患者由来の試料中のCD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質及び／またはTREM2及び／またはIRF-4の存在の有無または量に基づいて、神経変性性または神経学的な疾患または障害に対するGM-CSFによる治療のための患者の選択方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】サルグラモスチム(LEUKINE)によって誘導されるCD26の発現の動態を示すグラフを示す。複数のヒトドナー(n=3)由来の単球及びリンパ球を、0.001pM~10nMの様々な濃度のサルグラモスチム(LEUKINE)で処理した。CD26の発現を、1日目に単球及びリンパ球の両方で評価した。参考までに、X軸の10nMでは、上の曲線はリンパ球、下の曲線は単球である。

【図2】サルグラモスチム(LEUKINE)によって誘導されるMusashi-2(MSI-2)の発現の動態を示すグラフを示す。ヒトドナー由来の単球を、1pM~10<sup>3</sup>pMの様々な濃度のサルグラモスチム(LEUKINE)で処理した。Musashi-2(MSI-2)の発現を、1日目に単球で評価した(グラフ上の曲線として示す)。

【図3A】サルグラモスチム(LEUKINE)によって誘導されるTREM2の発現の動態を示すグラフを示す。複数のヒトドナー(n=3)由来の単球及びリンパ球を、0.001nM~10nMの様々な濃度のサルグラモスチム(LEUKINE)で処理した。TREM2の発現を、1日目に単球及びリンパ球の両方で評価した。参考までに、X軸の10nMでは、上の曲線は単球、下の曲線はリンパ球である。

【図3B】サルグラモスチム(LEUKINE)によって誘導されるTREM2の発現の動態を示すグラフを示す。ヒトドナー由来の単球を、0.001nM~10nMの様々な濃度のサルグラモスチム(LEUKINE)で処理した。単球におけるTREM2の発現を、1日目、2日目、及び3日目に評価した。参考までに、X軸の10nMでは、上の曲

10

20

30

40

50

線は3日目のTREM2発現、中間の曲線は2日目のTREM2発現、下の曲線は1日目のTREM2発現である。

【図4】サルグラモスチム（LEUKINE）によって誘導されるIRF-4の発現の動態を示すグラフを示す。複数のヒトドナー（ $n=3$ ）由来の単球及びリンパ球を、 $0.03\text{ nM} \sim 100\text{ nM}$ の様々な濃度のサルグラモスチム（LEUKINE）で処理した。IRF-4の発現を、1日目に単球及びリンパ球の両方で評価した。参考までに、X軸の $10\text{ nM}$ では、上の曲線は単球、下の曲線はリンパ球である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本開示は、部分的には、CD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質及び／またはTREM2及び／またはIRF-4を、疾患後遺症、及び、例えば神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための薬剤による現在の治療に対する応答性の予測マーカーとして使用し、選択される、特定の神経変性性または神経学的な疾患または障害に対する効果的な治療としてのGM-CSFの使用に関する。

【0023】

ある態様では、本開示は、現在使用されている治療に対して、不成功、不耐性、抵抗性、または難治性である患者における神経変性性または神経学的な疾患または障害に対する改善された治療に関する。例えば、ある実施形態では、CD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の有無、レベル、または活性を評価することにより、疾患状態が通知または予測され、限定されないが、GM-CSFを投与することにより、神経学的適応症に対する現在の治療（複数可）に対して、不成功、不耐性、抵抗性、または難治性である患者が、神経学的適応症に対する現在の治療（複数可）に対して応答する患者へと転換される。ある実施形態では、GM-CSFは、CD26またはそれを発現する細胞を調節して、患者の治療転帰を改善する。ある実施形態では、GM-CSFは、1つ以上のMSIタンパク質、例えば、MSI-1もしくはMSI-2、またはそれを発現する細胞を調節して、患者の治療転帰を改善する。ある実施形態では、GM-CSFは、TREM-2またはそれを発現する細胞を調節して、患者の治療転帰を改善する。ある実施形態では、GM-CSFは、IRF-4またはそれを発現する細胞を調節して、患者の治療転帰を改善する。

【0024】

したがって、いくつかの態様では、本開示は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法を提供する。ある実施形態では、神経変性性または神経学的な疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺（PSP）、多系統萎縮症（MSA）、レビー小体型認知症、パーキンソン病認知症てんかん、脳卒中、ハンチントン舞蹈病またはハンチントン病（HD）、脳低酸素症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、血管新生緑内障、視神経症、脊髄性筋萎縮症（SMA）、脊髄小脳失調症（SCA）、及び末梢神経障害から選択される。

【0025】

免疫調節剤及び／または神経学的薬剤の組成物

ある実施形態では、本開示は、神経変性性または神経学的な疾患または障害を治療するための組成物、例えばGM-CSF、及び／または追加の治療剤を含む医薬組成物に関する。

【0026】

ある実施形態では、追加の免疫調節剤または神経学的薬剤は、レボドパなどのドーパミン前駆体、ドネペジル（ARICEPT）、リバスチグミン（EXELON）、ガラントミン（RAZADYNE）などのコリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンドーパミン拮抗薬（SDA）、多作用性受容体標的抗精神病薬（MARTA）、及びD<sub>2</sub>部分作動薬（例えば、ABILIFY／アリピプラゾール）を含む非定型抗精神病薬／第2世代抗精神病薬、NMDA受容体拮抗薬メマンチン、リルゾール（RILUTEK）、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）、カフェインA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬及びCERE-120（アデノ

10

20

30

40

50

随伴ウイルス血清型 2-ニュールツリン)、脳深部刺激、TNF- $\alpha$ 拮抗薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、IFN- $\gamma$ 阻害剤、TGF- $\beta$ 調節剤、IL-33阻害剤、IL-18阻害剤、VEGF阻害剤、IL-1阻害剤、病理学的 $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )プラークの阻害剤、例えば、アデュカヌマブ(ADUHELM)などのA $\beta$ 標的モノクローナル抗体、メタセタモール及びアスピリンなどのNSAID、リナグリプチンなどの抗糖尿病薬、リラグルチドなどのタウ活性化抑制剤、A $\beta$ プラーク形成及びタウタンパク質リン酸化を標的とするmiRNA、ginkgo biloba及びsalvia miltiorrhizaなどの $\alpha$ セクレターゼ増強剤、黄連及び遠志などの $\beta$ セクレターゼ阻害剤から選択される。

【0027】

10

ある実施形態では、免疫調節剤または神経学的薬剤は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体断片、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、単鎖Fv、ダイアボディ、線状抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、及び抗体の抗原結合部分を含む融合タンパク質のうちの1つ以上から選択される抗体または抗体形式である。

【0028】

#### GM-CSFの組成物

ある実施形態では、GM-CSFには、薬学的に安全で効果的なGM-CSF、またはGM-CSFの生物学的活性を有するその誘導体が含まれる。ある実施形態では、GM-CSFは、サルグラモスチム(LEUKINE)などのrhGM-CSFである。サルグラモスチムは、生合成酵母由来の組み換えヒトGM-CSFであり、単一の127アミノ酸の糖タンパク質を有し、23位にプロリンの代わりにロイシンを有する点で内在性ヒトGM-CSFと異なる。ある実施形態では、天然ヒトGM-CSFの生物学的活性を有する他の天然及び合成GM-CSF、及びそれらの誘導体が、同様に有用であり得る。

20

【0029】

ある実施形態では、GM-CSFは、細菌、酵母、植物、昆虫細胞、及び哺乳動物細胞で産生されるか、または産生可能である。ある実施形態では、GM-CSFは、Escherichia coli細胞で産生されるか、または産生可能である。ある実施形態では、GM-CSFは、酵母細胞で産生されるか、または産生可能である。ある実施形態では、GM-CSFは、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)で産生されるか、または産生可能である。ある実施形態では、GM-CSFは、E. coli細胞で産生されない。ある実施形態では、GM-CSFは、糖化を可能にする細胞、例えば酵母細胞またはCHO細胞内で産生される。

30

【0030】

ある実施形態では、GM-CSFは、配列番号1、またはそれに対して少なくとも約90%、または少なくとも約93%、または少なくとも約95%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%の同一性のバリエーションのアミノ酸配列を有する。ある実施形態では、GM-CSFは、配列番号2、配列番号3、及び配列番号4、またはそれに対して少なくとも約90%、または少なくとも約93%、または少なくとも約95%、または少なくとも約97%、または少なくとも約98%の同一性のバリエーションのアミノ酸配列を有する。ある実施形態では、GM-CSFは、サルグラモスチム、モルグラモスチム、及びレグラモスチムのいずれかである。ある実施形態では、GM-CSFはサルグラモスチムである。

40

【0031】

理論に束縛されることを望むものではないが、hGM-CSFのコアは、角度をつけてパッキングされた4つのヘリックスからなる。rhGM-CSFの結晶構造及び変異原性分析(Rozwarski D A et al., Proteins 26:304-13, 1996)では、タンパク質コアの非極性側鎖に加えて、10個の埋もれた水素結合残基は、他の側鎖原子に水素結合する残基よりも良好に保存された主鎖原子への分子内水素結合を含むことが示されており、2つの分子の非対称ユニットの同等の位置に24個

50

の溶媒和部位が観察され、これらのうち最も強力なものは二次構造エレメント間の裂け目に位置していた。疎水性側鎖の2つの表面クラスターは、予想される受容体結合領域の近傍に位置している。ヘリックスA／ヘリックスC面の残基の変異誘発により、特定のGlu、Gly、及びGln残基の重要性が確認された。したがって、これらの残基は、本開示で使用するためのhGM-CSFの機能的置換バリエーションでは置換されず、これらのヘリックスは、本開示で使用するためのhGM-CSFの機能的断片または欠失バリエーションでは保持される。さらに、ある実施形態では、当業者は、構造情報についてUniProtKBエントリP04141を参照して、バリエーションの同一性を知ることができる。

【0032】

hGM-CSFのN末端ヘリックスは、その受容体への高親和性結合を司る（Shan a f e l t A B e t a l . , E M B O J 10 : 4105 - 12 , 1991）。GM-CSFの生物学的効果の伝達には、少なくとも2つの細胞表面受容体成分（そのうちの1つはサイトカインIL-5と共有される）との相互作用が必要である。上記の研究では、一連のヒトマウスハイブリッドGM-CSFサイトカイン上にユニークな受容体結合ドメインを配置することにより、GM-CSFの受容体結合決定因子が同定された。GM-CSFとそれらの高親和性受容体複合体の共有サブユニットとの相互作用は、ペプチド鎖のごく一部分によって制御されていた。N末端 $\alpha$ ヘリックス中にいくつかの重要な残基が存在するだけで、相互作用に特異性を付与するのに十分であった。

【0033】

ある実施形態では、アミノ酸変異はアミノ酸置換であり、これには保存的置換及び／または非保存的置換が含まれ得る。

【0034】

「保存的置換」は、例えば、関与するアミノ酸残基の極性、電荷、サイズ、溶解性、疎水性、親水性、及び／または両親媒性の性質の類似性に基づいて行われ得る。20種の天然アミノ酸は、以下の6つの標準アミノ酸グループに分類され得る：（1）疎水性：Met, Ala, Val, Leu, Ile、（2）中性親水性：Cys, Ser, Thr, Asn, Gln、（3）酸性：Asp, Glu、（4）塩基性：His, Lys, Arg、（5）鎖の向きに影響を与える残基：Gly, Pro、及び（6）芳香族：Trp, Tyr, Phe。

【0035】

本明細書で使用される場合、「保存的置換」とは、上記の6つの標準アミノ酸グループの同じグループ内に列挙されている、あるアミノ酸から別のアミノ酸への交換と定義される。例えば、AspをGluに交換すると、そのように改変されたポリペプチドに1つの負電荷が保持される。さらに、グリシンとプロリンは、 $\alpha$ ヘリックスを破壊するそれらの能力に基づいて、互いに置換され得る。

【0036】

本明細書で使用される場合、「非保存的置換」とは、上記の6つの標準アミノ酸グループ（1）～（6）の異なるグループに列挙されている、あるアミノ酸から別のアミノ酸への交換と定義される。

【0037】

ある実施形態では、置換には、非古典的なアミノ酸（例えば、セレノシステイン、ピロリシン、N-ホルミルメチオニン、 $\beta$ -アラニン、GABA、及び $\delta$ -アミノレブリン酸、4-アミノ安息香酸（PABA）、一般的なアミノ酸のD異性体、2,4-ジアミノ酪酸、 $\alpha$ -アミノイソ酪酸、4-アミノ酪酸、Abu、2-アミノ酪酸、 $\gamma$ -Abu、 $\epsilon$ -Ahx、6-アミノヘキサ酸、Aib、2-アミノイソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシメ、シトルリン、ホモシトルリン、システイン酸、 $\epsilon$ -ブチルグリシン、 $\epsilon$ -ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ -アラニン、フルオロアミノ酸、デザイナーアミノ酸、例えば、 $\beta$ -メチルアミノ酸、 $C\alpha$ -メチルアミノ酸、 $N\alpha$ -メチルアミノ酸など、及び一般的なアミノ酸類似体）も含まれ得る。

## 【0038】

アミノ酸配列の改変は、当技術分野で公知の技術、例えば部位特異的変異誘発またはPCRベースの変異誘発を使用して達成してもよい。そのような技術は、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N. Y., 1989及びAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1989に記載されている。理論に束縛されることを望むものではないが、生合成GM-CSFのグリコシル化の程度は、半減期、分布、及び排出に影響を及ぼすと思われる(Lieschke and Burgess, N. Engl. J. Med. 327:28-35, 1992;Dorr, R. T., Clin. Ther. 15:19-29, 1993;Horgaard et al., Eur. J. Hematol. 50:32-36, 1993)。ある実施形態では、本発明のGM-CSF分子はグリコシル化されている。

10

## 【0039】

## バイオマーカー

ある態様では、本発明の方法は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療におけるGM-CSFの使用を決定するための予測バイオマーカーの有用性に関する。

## 【0040】

一態様では、本発明の開示は、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性であることを特徴とする、治療を必要とする患者の治療方法に関する。他の態様では、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性である患者を評価することは、患者の試料中のバイオマーカーを測定することを含む。

20

## 【0041】

ある実施形態では、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性である患者の評価は、様々な患者パラメータを測定することを含む。ある実施形態では、患者試料を、例えば免疫組織化学または免疫蛍光技術を使用して分析してもよく、これを用いて、免疫浸潤、例えば、CD4<sup>+</sup>Th細胞(Thヘルパー細胞)、IL-17産生CD4<sup>+</sup>Th細胞(Th17細胞)、CD8<sup>+</sup>T細胞(細胞傷害性T細胞)、及び全身性または循環性中間単球などの免疫サブセットを評価してもよい。ある実施形態では、多色フローサイトメトリーを使用して、複数の表面及び細胞内マーカーを測定し、細胞表現型及び活性化状態を特徴決定することができる。ある実施形態では、全血を使用して、治療による細胞数の変化、またはサイトカインレベル、例えば、IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-33、IFN- $\gamma$ 、IP-10、M-CSF、TGF- $\beta$ 、VEGF、及びTNF $\alpha$ の変化を評価することができる。ある実施形態では、ディープシーケンシング技術を使用して、個々の細胞クロノタイプの変化を定量化することができる。

30

## 【0042】

ある実施形態では、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性である患者の評価は、患者の試料中の表面抗原分類26(CD26)アイソタイプの存在の有無または量を決定することを含む。

40

## 【0043】

ある実施形態では、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性である患者の評価は、患者の試料中の1つ以上のMSIファミリータンパク質アイソタイプの存在の有無または量を決定することを含む。

## 【0044】

ある実施形態では、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性である患者の評価は、患者の試料中のTREM2アイソタイプの存在の有無または量を決定することを含む。

50

## 【0045】

ある実施形態では、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性である患者の評価は、患者の試料中のIRF-4アイソタイプの存在の有無または量を決定することを含む。

## 【0046】

ある実施形態では、本開示は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、GM-CSFによる治療の必要性を予測または決定するためのバイオマーカーとして、CD26を使用する。

## 【0047】

ある実施形態では、本開示は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、GM-CSFによる治療の必要性を予測または決定するためのバイオマーカーとして、1つ以上のMSIファミリータンパク質を使用する。

10

## 【0048】

ある実施形態では、本開示は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、GM-CSFによる治療の必要性を予測または決定するためのバイオマーカーとして、TREM2を使用する。

## 【0049】

ある実施形態では、本開示は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、GM-CSFによる治療の必要性を予測または決定するためのバイオマーカーとして、IRF-4を使用する。

20

## 【0050】

ある実施形態では、患者の試料中のタンパク質及び／または核酸を検出することにより、CD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の有無または量を決定する。

## 【0051】

ある実施形態では、患者の試料中のCD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の有無または量を、ELISA、免疫組織化学染色、ウエスタンブロッティング、細胞内ウエスタン、免疫蛍光染色、または蛍光標識細胞分取(FACS)などによって決定する。

## 【0052】

ある実施形態では、CD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の有無または量の決定方法は、患者の特徴決定方法、またはGM-CSFを含む治療のための患者の選択方法である。

30

## 【0053】

ある実施形態では、CD26、MSIファミリータンパク質、TREM2、及び／またはIRF4のレベルの測定方法は、患者由来の生体試料中のCD26、MSIファミリータンパク質、TREM2、及び／またはIRF4のレベルを分析することを含む。

## 【0054】

ある実施形態では、本発明の方法、例えば、患者選択の目的でCD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の存在の有無、レベル、または活性を決定する方法は、血液、皮膚試料または組織試料、血漿、血清、膿、尿、汗、涙、粘液、痰、唾液、脳脊髄液(CSF)、及び／または他の体液から選択される試料を使用する。

40

## 【0055】

ある実施形態では、患者の選択方法を、患者の試料を使用して実施し、その場合、試料は、血液、皮膚試料または組織試料、組織生検、ホルマリン固定またはパラフィン包埋組織標本、細胞学的試料、培養細胞、血漿、血清、膿、尿、汗、涙、粘液、痰、唾液、脳脊髄液(CSF)、及び／または他の体液から選択される。

## 【0056】

ある実施形態では、本発明の方法は、患者の治療決定を指示する。例えば、ある実施形

50

態では、本方法は、治療過程中にCD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質の発現及び／または活性をモニタリングするステップを含む。ある実施形態では、本方法は、CD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質の発現または活性が高いかまたは増加していることを検出し、これは、患者が免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性であることと相関している。そのような実施形態では、限定されないが、これにより、GM-CSF剤による患者の治療が指示される。ある実施形態では、CD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質の発現及び／または活性が増加している患者に、GM-CSFの継続投与を指示する。ある実施形態では、CD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質の発現または活性が増加しているかまたは高い患者に、例えば、より高用量のGM-CSF、及び／または追加の神経学的治療を受けさせる。ある実施形態では、CD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質の発現及び／または活性が低下した患者に、GM-CSFの投与を中止するように指示する。

10

#### 【0057】

ある実施形態では、本方法は、治療過程中にTREM2及び／またはIRF-4の発現及び／または活性をモニタリングするステップを含む。ある実施形態では、本方法は、TREM2及び／またはIRF-4の発現または活性が低いか低下していることを検出し、これは、患者が免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性であることと相関している。そのような実施形態では、限定されないが、これにより、GM-CSF剤による患者の治療が指示される。ある実施形態では、TREM2及び／またはIRF-4の発現及び／または活性が低下した患者に、GM-CSFの投与を継続するように指示する。ある実施形態では、TREM2及び／またはIRF-4の発現または活性が低下しているかまたは低い患者に、例えば、より高用量のGM-CSF及び／または追加の神経学的治療を受けさせる。ある実施形態では、TREM2及び／またはIRF-4の発現及び／または活性が増加した患者に、GM-CSFの投与を中止するように指示する。

20

#### 【0058】

ある実施形態では、本明細書に記載のGM-CSF剤は、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療を増強する。ある実施形態では、本明細書に記載のGM-CSF剤を使用して、例えば、CD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の発現及び／または活性を低下または増加させることにより、患者の免疫系を調節する。

30

#### 【0059】

##### 治療方法

一態様では、本開示は、有効量の組成物GM-CSFを、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関する。

#### 【0060】

別の態様では、本開示は、GM-CSFを含む有効量の組成物を、免疫調節剤または神経学的薬剤と併用して、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、その場合、患者を、患者の試料中のCD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の存在の有無または量によって特徴決定する。

40

#### 【0061】

ある態様では、本開示は、(a)神経学的問題に対する薬剤による治療を受けているか、または受けたことがあり、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に対して、不成功、不耐性、抵抗性、または難治性として表現される患者を識別し、(b)患者由来の試料中のCD26、1つ以上のMSIタンパク質、TREM2、及び／またはIRF-4の存在の有無または量を決定し、(c)(i)治療前及び／または非疾患状態と比較してCD26及び／または1つ以上のMSIタンパク質の発現及び／または活性が増加しているかもしくは高い患者に、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)剤を投与するか、または(c)(ii)治療前及び／または非疾患状態と比較してTRE

50

M 2 及び／または I R F - 4 の発現及び／または活性が低下しているかもしくは低い患者に、有効量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）剤を投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関する。

【 0 0 6 2 】

ある態様では、本開示は、（a）神経変性性または神経学的な疾患または障害を有し、かつ、（i）非疾患状態と比較して C D 2 6 の発現及び／または活性が増加していること、（i i）非疾患状態と比較して 1 つ以上の M S I タンパク質の発現及び／または活性が増加していること、（i i i）非疾患状態と比較して T R E M 2 の発現及び／または活性が低下していること、（i v）非疾患状態と比較して I R F - 4 の発現及び／または活性が低下していることのうちの 1 つ以上を有する患者を選択し、（b）G M - C S F を含む有効量の組成物を患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関する。

10

【 0 0 6 3 】

ある実施形態では、本開示は、G M - C S F を含む有効量の組成物を単独で、または免疫調節剤または神経学的薬剤と併用して、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性性または神経学的な疾患または障害の治療方法に関し、その場合、患者を、神経学的治療に対する部分的レスポonderまたはノンレスポonderとして特徴決定する。

【 0 0 6 4 】

ある実施形態では、本開示は、G M - C S F を含む有効量の組成物を単独で、または免疫調節剤もしくは神経学的薬剤と併用して投与することを含む、がんの治療方法に関し、その場合、患者は、免疫調節剤または神経学的薬剤による治療に失敗したか、または不耐性もしくは難治性であることを特徴とする。

20

【 0 0 6 5 】

ある実施形態では、治療方法により、C D 2 6 の発現及び／または活性が低下する。ある実施形態では、治療方法により、1 つ以上の M S I タンパク質の発現及び／または活性が低下する。

【 0 0 6 6 】

ある実施形態では、治療方法により、T R E M 2 の発現及び／または活性が増加する。ある実施形態では、治療方法により、I R F - 4 の発現及び／または活性が増加する。

【 0 0 6 7 】

ある実施形態では、治療方法により、患者における神経変性性または神経学的な疾患または障害が予防、治療、及び／またはその進行及び／または発症が緩和される。ある実施形態では、治療方法は、患者の神経変性性または神経学的な疾患または障害を改善する。ある実施形態では、治療方法は、患者における疾患修飾応答を引き起こす。他の実施形態では、治療方法は、患者の認知機能低下を一時的または永続的に遅延させる。さらに他の実施形態では、治療方法は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の症状の改善を引き起こす。さらに他の実施形態では、治療方法は、神経変性性または神経学的な疾患または障害の発症及び／または進行を遅延させる。

30

【 0 0 6 8 】

ある実施形態では、治療方法は、中枢神経系（C N S）の慢性炎症を軽減もしくは緩和、逆転、または予防する。ある実施形態では、治療方法は、内在性または外来性の C N S 免疫細胞の機能不全を軽減または緩和する。ある実施形態では、本方法は、C N S 星状細胞及び単核食細胞、例えば血管周囲マクロファージ及びミクログリア細胞の活性化を軽減または緩和する。

40

【 0 0 6 9 】

ある実施形態では、本治療法は、アストログリア症を軽減もしくは緩和、または逆転させる。ある実施形態では、本治療法は、1 つ以上のサイトカイン及び／またはタンパク質の発現を調節する。

【 0 0 7 0 】

ある実施形態では、本治療法は、C N S におけるグルタミンーグルタミン酸バランスを

50

調節または維持またはサポートする。ある実施形態では、本治療法は、慢性ミクログリア細胞の活性化を低減もしくは緩和、または逆転させる。ある実施形態では、本治療法は、軸索損傷を軽減または逆転させる。

【0071】

ある実施形態では、本治療法は、アミロイド病変を低減または予防する。ある実施形態では、本治療法は、タウパチーを軽減または予防する。

【0072】

ある実施形態では、治療方法により、治療前と比較して患者の神経変性性または神経学的な疾患または障害の後遺症が軽減される。

【0073】

ある実施形態では、治療方法により、IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、IL-33、IFN- $\gamma$ 、IP-10、M-CSF、TGF- $\beta$ 、VEGF、及びTNF $\alpha$ などの1つ以上の炎症性サイトカインの過剰な産生及び／またはシグナル伝達逆転または予防される。

【0074】

ある実施形態では、治療方法により、アミロイド病変が低減または予防される。ある実施形態では、治療方法により、タウパチーが軽減または予防される。

【0075】

ある実施形態では、好中球、マクロファージ及び／または樹状細胞の生存、増殖、及び活性化を刺激する薬剤を、(i)免疫調節剤または神経学的薬剤と同時、(ii)前記神経学的薬剤の投与後、約1時間、約2時間、約4時間、約8時間、約12時間、約24時間、約36時間、約48時間、約72時間、もしくは約96時間以内、または約1週間もしくは約2週間以内、(iii)前記神経学的薬剤の投与の少なくとも約1時間、約2時間、約4時間、約8時間、約12時間、約24時間、約48時間、約36時間、約72時間、もしくは約96時間、または約1週間もしくは約2週間前、及び／または(iv)CD86、CD109、及び／またはCD122などの細胞外マーカーの発現が少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%または約50%減少した後から選択される時点で投与する。

【0076】

ある実施形態では、神経変性性または神経学的な疾患または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺(PSP)、多系統萎縮症(MSA)、レビー小体型認知症、パーキンソン病認知症てんかん、脳卒中、ハンチントン舞踏病またはハンチントン病(HD)、脳低酸素症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、新生血管性緑内障、視神経症、脊髄性筋萎縮症(SMA)、脊髄小脳失調症(SCA)、及び末梢神経障害のうちの1つ以上から選択される。ある実施形態では、患者は、アルツハイマー病またはパーキンソン病に罹患している。

【0077】

ある実施形態では、患者は、神経系の慢性進行性障害に罹患している。

【0078】

ある実施形態では、患者は、酸化ストレス、神経突起の完全性の喪失、アポトーシス、ニューロンの喪失及び／または炎症反応、認知障害、認知機能の低下、行動及び性格の変化、振戦、運動緩慢、硬直、姿勢及びバランスの障害、自動運動の喪失、運動協調の低下、発話の変化、羞明、眼筋の制御困難、眼球運動の遅延、嚥下障害、眼瞼痙攣、起立性低血圧による失神またはふらつき、めまい、膀胱制御障害、明確な視覚幻覚及び妄想、記憶、集中力及び判断力の変化、記憶喪失、うつ病、易刺激性、不安、急速眼球運動(REM)睡眠障害、てんかん発作、感覚異常、しびれまたはうずき、痙攣、咀嚼または嚥下の困難、筋肉の痙攣及び四肢の衰弱、及び／または手足のチクチク感やうずき感を有することを特徴とする。

【0079】

ある実施形態では、本方法は、レボドパなどのドーパミン前駆体、ドネペジル(ARI

10

20

30

40

50

C E P T)、リバスチグミン (E X E L O N)、ガランタミン (R A Z A D Y N E) などのコリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンドーパミン拮抗薬 (S D A)、多作用性受容体標的抗精神病薬 (M A R T A)、及び D<sub>2</sub> 部分作動薬 (例えば、A B I L I F Y / アリピプラゾール) を含む非定型抗精神病薬 / 第 2 世代抗精神病薬、N M D A 受容体拮抗薬メマンチン、リルゾール (R I L U T E K)、N S A I D (非ステロイド性抗炎症薬)、カフェイン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗薬及び C E R E - 1 2 0 (アデノ随伴ウイルス血清型 2 - ニュールツリン)、脳深部刺激、T N F - α 拮抗薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、I F N - γ 阻害剤、T G F - β 調節剤、I L - 3 3 阻害剤、I L - 1 8 阻害剤、V E G F 阻害剤、I L - 1 阻害剤、病理学的 β アミロイド (A β) プラークの阻害剤、例えば、アデュカヌマブ (A D U H E L M) などの A β 標的モノクローナル抗体、メタセタモール及びアスピリンなどの N S A I D、リナグリプチンなどの抗糖尿病薬、リラグルチドなどのタウ活性化抑制剤、A β プラーク形成及びタウタンパク質リン酸化を標的とする m i R N A、g i n k g o b i l o b a 及び s a l v i a m i l t i o r r h i z a などの α セクレターゼ増強剤、黄連及び遠志などの β セクレターゼ阻害剤から選択される 1 つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む。

10

#### 【0080】

薬学的に許容される塩及び賦形剤

本明細書に記載の組成物は、無機酸もしくは有機酸と反応して薬学的に許容される塩を形成することができる十分に塩基性の官能基、または無機塩基もしくは有機塩基と反応して薬学的に許容される塩を形成することができるカルボキシル基を有し得る。薬学的に許容される酸付加塩は、当技術分野で周知のように、薬学的に許容される酸から形成される。そのような塩としては、例えば、J o u r n a l o f P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e , 6 6 , 2 - 1 9 ( 1 9 7 7 ) 及び T h e H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l S a l t s ; P r o p e r t i e s , S e l e c t i o n , a n d U s e . P . H . S t a h l a n d C . G . W e r m u t h ( e d s . ) , V e r l a g , Z u r i c h ( S w i t z e r l a n d ) 2 0 0 2 に記載されている薬学的に許容される塩が挙げられ、これらの文献は、その全体が参照により本明細書に援用される。

20

#### 【0081】

薬学的に許容される塩としては、限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、パモ酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン - 2 - 安息香酸塩、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、α - ヒドロキシ酪酸塩、ブチン - 1 , 4 - ジカルボキシレート、ヘキシン - 1 , 4 - ジカルボキシレート、カプリン酸塩、カプリル酸塩、桂皮酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、リンゴ酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、ニコチン酸塩、フタル酸塩、テラフタル酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、セバシン酸塩、スベリン酸塩、p - ブロモベンゼンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エチルスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、ナフタレン - 1 , 5 - スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、及び酒石酸塩が挙げられる。

30

40

#### 【0082】

用語「薬学的に許容される塩」はまた、カルボン酸官能基などの酸性官能基と塩基とを有する本開示の組成物の塩も指す。好適な塩基としては、ナトリウム、カリウム、及びリ

50

チウムなどのアルカリ金属の水酸化物、カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アルミニウム及び亜鉛などの他の金属の水酸化物、アンモニア、ならびに有機アミン、例えば、非置換またはヒドロキシ置換のモノー、ジー、またはトリーアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N-メチル、N-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノー、ビスー、またはトリスー（2-OH-低級アルキルアミン）、例えば、モノー、ビスー、またはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、またはトリスー（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N,N-ジ低級アルキル-N-（ヒドロキシ-低級アルキル）アミン、例えば、N,N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミンまたはトリー（2-ヒドロキシエチル）アミン、N-メチル-D-グルカミン、ならびにアミノ酸、例えば、アルギニン、リジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0083】

ある実施形態では、本明細書に記載の組成物は、薬学的に許容される塩の形態である。

#### 【0084】

##### 医薬組成物及び製剤

ある実施形態では、本開示は、組成物、例えばGM-CSF及び／または追加の治療剤、例えば本明細書に記載の治療剤、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物に関する。

#### 【0085】

ある実施形態では、追加の治療剤は、レボドパなどのドーパミン前駆体、ドネペジル（ARICEPT）、リバスチグミン（EXELON）、ガランタミン（RAZADYNE）などのコリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンドーパミン拮抗薬（SDA）、多作用性受容体標的抗精神病薬（MARTA）、及びD<sub>2</sub>部分作動薬（例えば、ABILIFY／アリピプラゾール）を含む非定型抗精神病薬／第2世代抗精神病薬、NMDA受容体拮抗薬メマンチン、リルゾール（RILUTEK）、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）、カフェインA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬及びCERE-120（アデノ随伴ウイルス血清型2-ニールツリン）、脳深部刺激、TNF-α拮抗薬、例えば、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、IFN-γ阻害剤、TGF-β調節剤、IL-33阻害剤、IL-18阻害剤、VEGF阻害剤、IL-1阻害剤、病理学的βアミロイド（Aβ）プラークの阻害剤、例えば、アデュカヌマブ（ADUHELM）などのAβ標的モノクローナル抗体、メタセタモール及びアスピリンなどのNSAID、リナグリプチンなどの抗糖尿病薬、リラグルチドなどのタウ活性化抑制剤、Aβプラーク形成及びタウタンパク質リン酸化を標的とするmiRNA、ginkgo biloba及びsalvia miltiorrhizaなどのαセクレターゼ増強剤、黄連及び遠志などのβセクレターゼ阻害剤、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体を含み、及び／またはそれらから選択される。

20

30

#### 【0086】

本明細書に記載の任意の医薬組成物を、薬学的に許容される担体またはビヒクルを含む組成物の成分として患者に投与することができる。そのような組成物には、適切な投与のための形態を提供するために、任意選択で、好適な量の薬学的に許容される賦形剤を含ませることができる。

40

#### 【0087】

ある実施形態では、医薬賦形剤は、液体、例えば、水、ならびに石油、動物、植物、または合成由来の油、例えばピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などであり得る。医薬賦形剤は、例えば、生理食塩水、アカシアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などであり得る。さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、及び着色剤を使用することができる。一実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、患者に投与する場合、無菌である。本明細書に記載の任意の薬剤を静脈内投与する場合、水は有用な賦形剤である。生理食塩水、水性デキストロース、及びグリセロール溶液も、特に注射用溶液用の液体賦形剤として使用することができる。好適な医薬賦形剤に

50

は、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チヨーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなども含まれる。本明細書に記載の薬剤には、所望により、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含ませることもできる。好適な医薬賦形剤の他の例は、参照により本明細書に援用されるRemington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed., 1995)に記載されている。

【0088】

本開示は、様々な製剤中の、記載される医薬組成物（及び／または追加の治療剤）を含む。本明細書に記載される任意の本発明の医薬組成物（及び／または追加の治療剤）は、溶液、懸濁液、乳剤、滴剤、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、液体を含むカプセル、ゼラチンカプセル、散剤、徐放性製剤、坐剤、乳剤、エアロゾル、スプレー、懸濁液、凍結乾燥粉末、凍結懸濁液、乾燥粉末、または使用に適した他の任意の形態をとることができる。一実施形態では、組成物は、カプセルの形態である。別の実施形態では、組成物は、錠剤の形態である。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、軟質ゲルカプセルの形態で製剤化される。ある実施形態では、医薬組成物は、ゼラチンカプセルの形態で製剤化される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は液体として製剤化される。

【0089】

必要に応じて、本発明の医薬組成物（及び／または追加の治療剤）には、可溶化剤も含ませることができる。また、当技術分野で公知の好適なビヒクルまたは送達装置で薬剤を送達することもできる。本明細書で概説する併用療法は、単一の送達ビヒクルまたは送達装置で共送達することができる。

【0090】

本発明の医薬組成物（及び／または追加の治療剤）を含む本開示の製剤は、単位剤形で好都合に提供してもよく、薬学技術分野で周知の方法のいずれかによって調製してもよい。そのような方法は、一般に、治療剤を、1つ以上の補助成分を構成する担体と組み合わせるステップを含む。通常、製剤は、治療剤を液体担体、細かく分割された固体担体、またはその両方と均一かつ密接に組み合わせ、次いで、必要に応じて、製品を所望の製剤の剤形に成形することによって調製される（例えば、湿式または乾式造粒、粉末ブレンドなどであり、その後、当技術分野で公知の従来の方法を使用して錠剤化する）。

【0091】

ある実施形態では、本明細書に記載の任意の医薬組成物（及び／または追加の治療剤）を、通常の手順に従って、本明細書に記載の投与方法に適した組成物として製剤化する。

【0092】

投与経路としては、例えば、局所、経口、皮内、経皮、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、鼻腔内、硬膜外、舌下、鼻腔内、脳内、膈内、直腸、または吸入が挙げられる。投与は、局所的または全身的であり得る。ある実施形態では、投与を、静脈内経路によって行う。投与方法は、医師の裁量に任せることができ、病状の部位に一部依存する。ほとんどの例では、投与により、本明細書に記載の任意の薬剤が患部上または患部内に放出される。

【0093】

特定の実施形態では、GM-CSF（及び／または追加の治療剤）を、静脈内経路によって投与する。

【0094】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物（及び／または追加の治療剤）を、通常の手順に従って、投与に適した組成物として製剤化する。静脈内投与の場合、好適な担体としては、生理食塩水、殺菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ)、またはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) が挙げられる。担体は、製造及び保管条件下で安定している必要があり、微生物に対して保護されている必要がある。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレング

リコール、及び液体ポリエチレングリコール)、ならびにそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒体であり得る。

【0095】

非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、及び関節内注射及び注入)に適した剤形としては、例えば、溶液、懸濁液、分散液、乳剤などが挙げられる。それらは、使用直前に滅菌注射媒体に溶解または懸濁することができる滅菌固体組成物(例えば、凍結乾燥組成物)の形態で製造してもよい。それらは、例えば、当技術分野で公知の懸濁剤または分散剤を含有していてもよい。非経口投与に適した製剤成分としては、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、EDTAなどのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤、塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性調整剤が挙げられる。

【0096】

経口送達用の組成物は、例えば、錠剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、顆粒、散剤、乳剤、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形態であり得る。薬学的に口当たりの良い製剤を提供するために、経口投与する組成物に、1つ以上の薬剤、例えば、フルクトース、アスパルテーム、またはサッカリンなどの甘味料、ペパーミント、冬緑油、またはチェリーなどの香味料、着色料、及び保存料を含ませることができる。

【0097】

局所送達用組成物は、例えば、クリーム、ゲル、軟膏、ローション、スプレー、水性または油性懸濁液、散剤、または乳剤の形態であり得る。皮膚透過性及び浸透性の向上は、例えば、本明細書に記載の任意の医薬組成物(及び/または追加の治療剤)と組み合わせた任意のナノキャリアの使用など、非侵襲的方法によって達成され得る。皮膚は、貯蔵庫として機能し、本明細書に記載の組成物(及び/または追加の治療剤)をより長期間にわたって持続的に送達するために使用することができる。

【0098】

本明細書に記載の任意の本発明の医薬組成物(及び/または追加の治療剤)は、制御放出手段または持続放出手段によって、または当業者に周知の送達装置によって投与することができる。例としては、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,556号に記載のものが挙げられるが、これらに限定されず、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に援用される。そのような剤形は、例えば、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはそれらの組み合わせを使用して、1つ以上の活性成分の制御放出または持続放出を提供し、様々な割合で所望の放出プロファイルを提供するために有用であり得る。本明細書に記載のものを含む、当業者に公知の好適な制御放出製剤または持続放出製剤を、本明細書に記載の薬剤の活性成分とともに使用するために、容易に選択することができる。したがって、本開示は、制御放出または持続放出に適した錠剤、カプセル、ジェルキャップ、及びカプレットなどであるがこれらに限定されない、経口投与に適した単一単位剤形を提供する。

【0099】

活性成分の制御放出または持続放出は、pHの変化、温度の変化、適切な波長の光による刺激、酵素の濃度もしくは利用可能性、水の濃度もしくは利用可能性、または他の生理学的条件もしくは化合物を含むがこれらに限定されない様々な条件によって刺激され得る。

【0100】

別の実施形態では、制御放出系を、治療する標的領域の近くに配置することができ、したがって全身用量のほんの一部しか必要としない（例えば、Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 上記, vol. 2, pp. 115-138 (1984) を参照のこと）。Langer, 1990, Science 249: 1527-1533 による概説で論じられている他の制御放出系を使用してもよい。

【0101】

医薬製剤は好ましくは無菌である。無菌は、例えば、無菌濾過膜を通した濾過によって達成することができる。組成物が凍結乾燥される場合、凍結乾燥及び再構成の前または後にフィルター滅菌を行うことができる。

10

【0102】

投与及び用量

本開示に従って投与する組成物の実際の用量は、特定の剤形及び投与方法によって様々に異なることが理解されるであろう。組成物の作用を変化させ得る多くの要因（例えば、体重、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、患者の状態、薬物の組み合わせ、遺伝的素因及び反応感受性）は、当業者によって考慮され得る。投与は、最大耐用量内で連続的に、または1回以上の個別用量で行うことができる。所与の一連の条件に対する最適な投与速度は、従来の用量投与試験を使用して当業者によって確認され得る。

【0103】

ある実施形態では、GM-CSFを、約125 µg、約150 µg、または約200 µg、または約250 µg、または約300 µg、または約350 µgの総用量で投与する。ある実施形態では、GM-CSFを、約250 µgの総用量で投与する。

20

【0104】

ある実施形態では、GM-CSFを、約125 µg、約150 µg、または約200 µg、または約250 µg、または約300 µg、または約350 µgの用量で投与する。

【0105】

ある実施形態では、GM-CSFを、月1回、または月2回、または週1回、または週2回、または1日1回、または1日2回の投与スケジュールで投与する。ある実施形態では、GM-CSFを毎週投与する。

【0106】

ある実施形態では、GM-CSFはサルグラモスチムであり、約125 µgの用量で週1回投与する。

30

【0107】

併用療法及び追加の治療剤

ある実施形態では、本開示の医薬組成物を、追加の薬剤（複数可）、例えばチェックポイント阻害剤などの免疫調節剤または神経学的薬剤と併用投与する。併用投与は、同時または順次行うことができる。

【0108】

一実施形態では、追加の免疫調節剤または神経学的薬剤と本開示のGM-CSFを患者に同時に投与する。本明細書で使用される用語「同時に」とは、免疫調節剤または神経学的薬剤とGM-CSFを、約60分以内、例えば約30分以内、約20分以内、約10分以内、約5分以内、または約1分以内の時間間隔で投与することを意味する。免疫調節剤または神経学的薬剤とGM-CSFの投与は、単一の製剤（例えば、追加の治療剤とGM-CSF組成物を含む製剤）の、または別々の製剤（例えば、免疫調節剤または神経学的薬剤を含む第1の製剤とGM-CSF組成物を含む第2の製剤）の同時投与によって行うことができる。

40

【0109】

治療剤を投与するタイミングが、免疫調節剤または神経学的薬剤とGM-CSFの薬理的活性が時間的に重なり、それによって複合的な治療効果が発揮されるようなタイミングである場合、共投与で治療剤を同時に投与する必要はない。例えば、免疫調節剤または

50

神経学的薬剤及び標的部位、GM-CSF組成物を、連続して投与することができる。本明細書で使用される用語「連続して」とは、免疫調節剤または神経学的薬剤及びGM-CSFを、約60分以上の時間間隔で投与することを意味する。例えば、免疫調節剤または神経学的薬剤とGM-CSFの連続投与間の時間は、約60分以上、約2時間以上、約5時間以上、約10時間以上、約1日以上、約2日以上、約3日以上、約1週間以上、約2週間以上、または約1か月以上離れていてもよい。最適な投与時間は、投与する追加の治療剤及びGM-CSFの代謝、排泄、及び／または薬力学的活性の速度に依存する。免疫調節剤または神経学的薬剤またはGM-CSF組成物のいずれかを最初に投与してもよい。

#### 【0110】

10

共投与では、治療剤を患者に同じ投与経路で投与する必要もない。むしろ、各治療剤を、任意の適切な経路、例えば、経口または非経口で投与することができる。

#### 【0111】

ある実施形態では、本明細書に記載のGM-CSFは、免疫調節剤または神経学的薬剤と共投与する場合、相乗的に作用する。そのような実施形態では、標的部位、GM-CSF組成物、及び免疫調節剤または神経学的薬剤を、単独療法の状況でこれらの薬剤を使用する場合に用いる用量よりも低い用量で投与してもよい。

#### 【0112】

##### 試料

ある実施形態では、試料は、生検、組織、及び／または体液から選択される。

20

#### 【0113】

ある実施形態では、試料は、血液、皮膚試料または組織試料、組織生検、ホルマリン固定またはパラフィン包埋組織標本、細胞学的試料、培養細胞、血漿、血清、膿、尿、汗、涙、粘液、痰、唾液及び／または他の体液から選択される。

#### 【0114】

##### 配列

配列番号1は野生型GM-CSFである：

#### 【0115】

A P A R S P S P S T Q P W E H V N A I Q E A R R L L N L S R D T A A E M N E T  
V E V I S E M F D L Q E P T C L Q T R L E L Y K Q G L R G S L T K L K G P L T M  
M A S H Y K Q H C P P T P E T S C A T Q I I T F E S F K E N L K D F L L V I P F  
D C W E P V Q E。

30

#### 【0116】

配列番号2はサルグラモスチムである：

#### 【0117】

A P A R S P S P S T Q P W E H V N A I Q E A L R L L N L S R D T A A E M N E T  
V E V I S E M F D L Q E P T C L Q T R L E L Y K Q G L R G S L T K L K G P L T M  
M A S H Y K Q H C P P T P E T S C A T Q I I T F E S F K E N L K D F L L V I P F  
D C W E P V Q E。

#### 【0118】

配列番号3はモルグラモスチムである：

#### 【0119】

A P A R S P S P S T Q P W E H V N A I Q E A R R L L N L S R D T A A E M N E T  
V E V I S E M F D L Q E P T C L Q T R L E L Y K Q G L R G S L T K L K G P L T M  
M A S H Y K Q H C P P T P E T S C A T Q I I T F E S F K E N L K D F L L V I P F  
D C W E P V Q E。

40

#### 【0120】

配列番号4はレグラモスチムである：

#### 【0121】

A P A R S P S P S T Q P W E H V N A I Q E A R R L L N L S R D T A A E M N E T

50

V E V I S E M F D L Q E P T C L Q T R L E L Y K Q G L R G S L T K L K G P L T M  
M A S H Y K Q H C P P T P E T S C A T Q T T F E S F K E N L K D F L L V I P F D  
C W E P V Q E。

【0122】

定義

本明細書に開示される発明に関連して、以下の定義が使用される。特に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されている意味と同じ意味を有する。

【0123】

コロナウイルス感染症の治療に有効な薬剤に関連して使用される場合、「有効量」とは、コロナウイルス感染症の治療または緩和に有効な量である。

10

【0124】

本明細書で使用される場合、「a」、「an」または「the」は、1つまたは1つ以上を意味し得る。さらに、用語「約」とは、参照される数値表示に関連して使用される場合、参照される数値表示±その参照される数値表示の最大10%を意味する。例えば、用語「約50」は、45～55の範囲をカバーする。

【0125】

本明細書で言及されているように、特に指定がない限り、すべての組成割合は、全組成に対する重量である。本明細書で使用される場合、用語「含む」及びその変形は、非限定的であることが意図されており、リスト内の項目の列挙は、この技術の材料、組成物、デバイス、及び方法にも有用である可能性がある他の同様の項目を除外するものではない。同様に、「できる」及び「してもよい」という用語及びその変形は、限定的ではないことを意図しており、実施形態が特定の要素または特徴を含むことができる、または含むかもしれないという記載は、それらの要素または特徴を含まない本技術の他の実施形態を排除するものではない。

20

【0126】

本明細書では、含む、含有する、または有するなどの用語の同義語として、オープンエンドの用語「含む」が、本発明を説明及び請求するために使用されているが、本発明またはその実施形態は、代替的に、「からなる」または「から本質的になる」などの代替用語を使用して説明され得る。

30

【実施例】

【0127】

実施例1：ヒト単球におけるCD26、MSIタンパク質、TREM2、及びIRF-4の発現及び動態

健康なボランティアの末梢血単核球を、0.001nM～100nMの様々な濃度のサルグラモスチム（LEUKINE）の存在下で一晩培養した。培養期間の終了時に細胞を採取し、1日目に単球及びリンパ球上のCD26、Musashi-2（MSI-2）、またはIRF-4の発現について染色した。単球及びリンパ球上のTREM2の発現も、処理後1、2、3日目に測定した。単球の識別のためにCD14発現について細胞を共染色した。様々な表面受容体の発現を、LEUKINEを添加していないレベルに正規化し、様々な濃度のLEUKINEに対してプロットした。この手順を、別個のドナー（n=3）で再現し、発現レベルのエラーバーを示す。サルグラモスチム（LEUKINE）による処置によって、CD26（図1）及びMusashi-2（MSI-2）（図2）の発現が低下した。しかしながら、サルグラモスチム（LEUKINE）による処置によって、単球上のTREM2（図3A及び図3B）ならびにIRF-4（図4）の発現が増加したが、リンパ球では増加しなかった。

40

【0128】

均等物

当業者であれば、日常的な実験を行うだけで、本明細書に具体的に記載された特定の実施形態に対する多数の均等物を認識し、または確認することができるであろう。そのよう

50

な均等物は、以下の請求項の範囲内に包含されることを意図している。

【0129】

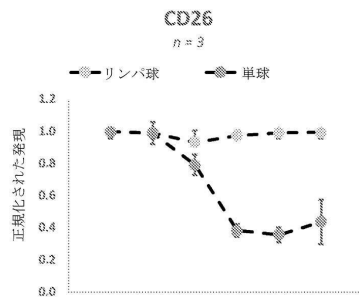
本明細書で参照されるすべての特許及び刊行物は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0130】

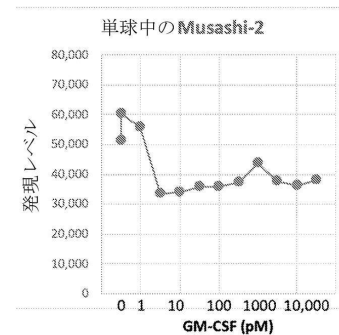
本明細書で使用される場合、すべての見出しは、単に整理するためのものであり、いかなる形でも本開示を制限することを意図するものではない。個々のセクションの内容は、すべてのセクションに等しく適用可能であり得る。

【図面】

【図1】



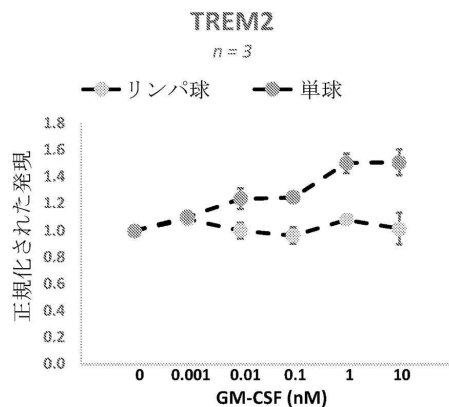
【図2】



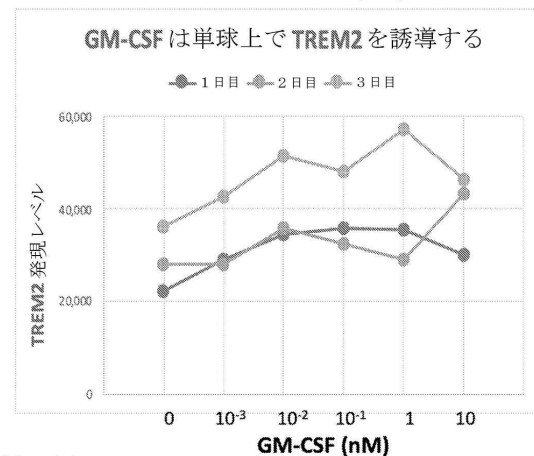
10

20

【図3A】



【図3B】

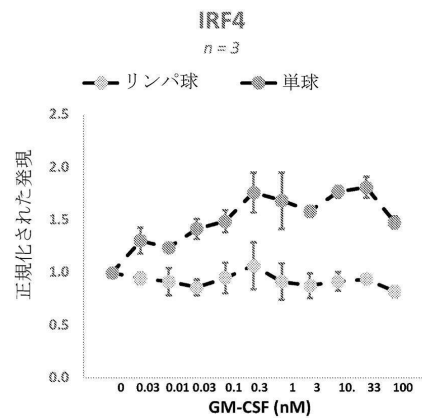


30

40

50

【 図 4 】



10

【 配 列 表 】

2025508308000001.xml

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/82374

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 38/19, C07K 14/535, A61P 25/28, C12N 9/48 (2023.01)  
ADD. G01N 33/53 (2023.01)

CPC - INV. A61K 38/193, C07K 14/535, A61P 25/28, C12N 9/48

ADD. G01N 2333/70596, C07K 14/70596

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No.        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Y         | POTTER et al. Safety and efficacy of saquinavir (GM-CSF) in the treatment of Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's Dement</i> (N Y). 24 March 2021, Vol 7, No 1 Pages e12158 1-12. Especially abstract, pg 1 col 1 para 1, pg 2 col 2 para 3, pg 3 col 2 Research Contact Box. | 1, 5/1, 6, 41-44, 54/(41-44) |
| Y         | VALVERDE et al. Dipeptidyl peptidase 4 contributes to Alzheimer's disease-like defects in a mouse model and is increased in sporadic Alzheimer's disease brains. <i>J Biol Chem</i> , August 2021, Vol 297, No 2, Pages 100963 1-14. Especially abstract.                    | 1, 5/1, 6, 41-44, 54/(41-44) |
| A         | US 2008/0175894 A1 (SHAEBITZ et al.) 24 July 2008 (24.07.2008). Especially claims 1, 5, 9, 11                                                                                                                                                                                | 1, 5/1, 6, 41-44, 54/(41-44) |
| A         | WO 2021/183346 A2 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 18 August 2021 (19.08.2021) Especially para [0003], claim 1.                                                                                                                                                              | 1, 5/1, 6, 41-44, 54/(41-44) |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2023

Date of mailing of the international search report

AUG 02 2023

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 23/62374

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),  
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/62374

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7-40, 55-75  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
---Go to Extra Sheet for continuation---

20

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Claims 1, 5 (in part), 6, 41-44, 54 (in part), limited to expression or activity of CD28 protein

30

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/62374

## Box III: Observations where Unity of Invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-6, 41-54, drawn to a method of selecting or treating a patient for treatment will be searched to the extent that the patient is suitable for treatment if demonstrating an increased or high expression level of CD26 [i.e., dipeptidyl peptidase 4] protein. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1, 5 (in part), 6, 41-44, 54 (in part) read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass suitable for treatment if demonstrating an increased or high expression level of CD26. Additional methods of selecting will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional elected methods of selecting a patient. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: decreased or lower level expression of TREM2 (claims 3, 5 (in part), 6, 41, 48-50, 54 (in part)).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Feature:

Among the inventions listed as Groups I+ are the specific expression levels or activity of a particular proteins recited therein. Each invention requires a specific protein selection, not required by any other inventions.

## Common Technical Features:

Group I+ inventions share the common technical feature of:

1. selecting a patient for treatment or treating a patient with an effective amount of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) agent for a neurodegenerative or neurological disease or disorder.
2. determining the presence, absence or amount of a specific protein marker in a sample from the patient, wherein the patient is suitable for the treatment if demonstrating an increased or decreased level or high or low expression and/or activity of the protein marker relative to a pre-treated and/or undiseased state.

However, said common technical features do not represent a contribution over the prior art, and are disclosed by the publication titled "Safety and efficacy of sargramostim (GM-CSF) in the treatment of Alzheimer's disease" by Potter et al. (hereinafter "Potter") [published in *Alzheimer's Dement* (N.Y.), 24 March Vol 7, No 1 Pages e12158] and the publication titled "Dipeptidyl peptidase 4 contributes to Alzheimer's disease-like defects in a mouse model and is increased in sporadic Alzheimer's disease brains" by Velverde et al. (hereinafter "Velverde") [J Biol Chem. August 2021, Vol 297, No 2, Pages 100863].

As to common technical feature #1, Potter discloses selecting a patient for treatment or treating a patient with an effective amount of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) agent for a neurodegenerative or neurological disease or disorder (abstract; "The innate immune system is a viable target for therapeutic intervention in AD. An extended treatment trial testing the long-term safety and efficacy of GM-CSF/sargramostim in AD is warranted").

As to common technical feature #2, Velverde discloses determining the presence, absence or amount of a specific protein marker in a sample from the patient, wherein the patient is suitable for the treatment if demonstrating an increased or decreased level or high or low expression and/or activity of the protein marker relative to a pre-treated and/or undiseased state (abstract; "we demonstrate that dipeptidyl peptidase 4 activity is increased early in sporadic Alzheimer's disease brains").

As the common technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common special technical features that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Group I+ lacks unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued).

Claims 7-40, 55-75 are dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|                |                         |                |               |                |          |
|----------------|-------------------------|----------------|---------------|----------------|----------|
| <b>A 6 1 P</b> | <b>9/10 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>9/10</b>   |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/14 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/14</b>  |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>25/02</b>  |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>21/00 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>21/00</b>  |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>27/06 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>27/06</b>  |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>27/02 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>27/02</b>  |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>29/00 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>29/00</b>  |                |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>1 2 1</b>   |          |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>38/19 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 K</b> | <b>38/19</b>  |                |          |
| <b>C 1 2 Q</b> | <b>1/6851(2018.01)</b>  | <b>C 1 2 Q</b> | <b>1/6851</b> |                | <b>Z</b> |
| <b>G 0 1 N</b> | <b>33/50 (2006.01)</b>  | <b>G 0 1 N</b> | <b>33/50</b>  |                | <b>P</b> |
| <b>G 0 1 N</b> | <b>33/68 (2006.01)</b>  | <b>G 0 1 N</b> | <b>33/68</b>  |                |          |
| <b>G 0 1 N</b> | <b>33/543 (2006.01)</b> | <b>G 0 1 N</b> | <b>33/543</b> | <b>5 5 1 A</b> |          |
| <b>G 0 1 N</b> | <b>33/53 (2006.01)</b>  | <b>G 0 1 N</b> | <b>33/543</b> | <b>5 7 5</b>   |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>1/00 (2006.01)</b>   | <b>G 0 1 N</b> | <b>33/543</b> | <b>5 0 1 A</b> |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>37/02 (2006.01)</b>  | <b>G 0 1 N</b> | <b>33/53</b>  |                | <b>Y</b> |
|                |                         | <b>A 6 1 P</b> | <b>1/00</b>   |                |          |
|                |                         | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>1 0 7</b>   |          |
|                |                         | <b>A 6 1 P</b> | <b>37/02</b>  |                |          |

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV, SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
 セッツ州、レキシントン、マジー ストリート 19 パートナー セラピューティクス インコーポレイテッド 内

## (72)発明者 ボイド、ティモシー

アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチューセッツ州、レキシントン、マジー ストリート 19 パートナー セラピューティクス インコーポレイテッド 内

## F ターム (参考)

2G045 AA25 CA25 CA26 CB01 CB03 CB07 CB08 CB09 CB11 CB12  
 DA13 DA14 DA36  
 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ53 QR08 QR56 QR62 QS25 QX02  
 4C084 AA17 AA20 DA19 MA65 NA05 ZA011 ZA012 ZA021 ZA061 ZA151  
 ZA161 ZA182 ZA201 ZA221 ZA331 ZA941 ZB111 ZB112 ZC022 ZC202 ZC352  
 ZC422 ZC751